



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی بوشهر

دانشکده پزشکی

پایان نامه دوره دکترای حرفه ای پزشکی

بررسی تاثیر توپیرامات بر توانایی های شناختی بیماران مبتلا به الزایمر مراجعه کننده به

درمانگاه تخصصی ابوالفضل در سال ۸۷-۱۳۸۶

دانشجو: فاطمه محمدی باغملائی

استاد راهنما: دکتر آرش مولا

استادیار بخش روانپزشکی

این طرح با تصویب و حمایت مالی حوزه معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی بوشهر اجرا گردیده است.

مردادماه ۱۳۸۸

باسپاس فراوان از:

استاد گرامی جناب آقای دکتر آرش مولا که  
راهنمای من در به ثمر رسیدن این تلاش  
بودند.

تقديم به :

پدر و مادرم که چراغ راه زندگي ام بودند

تقديم به :

آسيه ، مريم ، عارف

## فهرست مطالب

چکیده فارسی

فصل اول: مقدمه

۱-۱- کلیات .....	۱
۱-۲- بیان مسئله .....	۲۱
۱-۳- اهداف و فرضیات .....	۲۳
فصل دوم: مروری بر متون .....	۲۴
فصل سوم: مواد و روش کار .....	۳۰
فصل چهارم: نتایج .....	۳۲
فصل پنجم: بحث و نتیجه گیری .....	۳۷
مشکلات و محدودیتها .....	۳۹
پیشنهادهای .....	۳۹
منابع .....	۴۱
مقاله .....	۴۳

# مقدمه

## 1-1- کلیات

بیماری آلزایمر ( AD ) Alzheimer disease :

تقریباً ۱۰٪ افراد بالای ۷۰ سال ، زوال حافظه بارز داشته و بیش از نیمی از آنها مبتلا به AD هستند تخمین زده می شود که هزینه مراقبت سالانه برای هر یک بیمار AD در مرحله پیشرفته بیماری ، بالغ بر 50000 دلار باشد . بیماری همچنین بار سنگین روحی بر اعضای خانواده و مراقبین بیمار دارد . AD در هر دهه ای از بزرگسالی می تواند ایجاد شود . ولی شایع ترین علت دمانس در سنین پیری است . AD اغلب با زوال حافظه مخفی شروع شده و با یک دمانس تدریجاً پیشرونده در طی چندین سال دنبال می شود . از لحاظ پاتولوژیک ، آتروفی منتشرکورتکس مغز همراه با بزرگ شدن ثانویه سیستم بطن های مغزی وجود دارد . از لحاظ میکروسکوپی ، پلاک های نوریتیک حاوی A $\beta$  آمیلوئید ، کلافه های نوروفیبریلاری قابل رنگ آمیزی با نقره در سیتوپلاسم نورون ها و تجمع A $\beta$ 42 در دیواره شریان های شبکه عروقی مغز دیده می شود . شناسایی ۴ ژن مختلف احتمالی برای AD، پیشرفته سریع در فهم اصول بیولوژیک این بیماری را ممکن می کند ، (۱)

AD در سال های اخیر به علت رشد سریع تعداد افراد پیر مبتلا به آلزایمر و دمانس های وابسته ، بسیار مورد توجه قرار گرفته است . به جز موتاسیون های ژنتیکی که منجر به بروز زودرس فامیلی در تعداد محدودی از بیماران می شود ، علت یا علل این فرم از دمانس ناشناخته است .

با توجه به DMS- IV ، تظاهرات اصلی دمانس شامل : اختلال حافظه ، اختلال در حداقل یک فعالیت شناختی دیگر ( شامل : زبان ، دید فضایی ) و کاهش در فعالیت های اجتماعی یا

شغل به علت اختلالات شناختی است . تشخیص دقیق AD تنها با مطالعات هیستوپاتولوژیک بافت مغز تنها بعد از مرگ بیمار داده می شود ( ۲ )

## تاریخچه :

در سال ۱۹۰۶ ، متخصص اعصاب و روان و نورولوژیست آلمانی ، Alois Alzheimer ، برای اولین بار فرد میانسالی را توصیف کرد که از یک دمانس پیشرفته رنج می برد که زبان ، حافظه و رفتار وی را متاثر کرده بود . پس از مرگ بیمار در سن ۵۵ سالگی ، آلزایمر تکنیک رنگ آمیزی جدیدی جهت رنگ آمیزی بافت مغز وی به کاربرد و متوجه حضور چیزی در نئوکورتکس و سایر قسمت های مغز شد که امروزه کلافه های نوروفیبریلاری و پلاک های نوروتیک نام دارند . برای سال های آلزایمریک دمانس قبل از پیری ( Presenile ) تصور می شد . برخی پلاک ها و کلافه ها در افراد پیر بدون دمانس وجود داشت و برخی افراد پیر مبتلا به دمانس ، پلاک ها و کلافه های اندکی داشتند . این کشمکش ها در سال ۱۹۶۰ حل شد ، زمانی که نشان داده شد درجه دمانس با تعداد پلاک های نوروتیک در مناطق نئوکورتکس مغز رابطه دارد ( ۲ )

## اپیدمیولوژی :

دمانس شایع ترین علت سایکوپاتولوژیک در افراد پیر بوده و دمانس تیپ آلزایمر چیزی حدود ۶۰٪ دمانس در افراد پیر را شامل می شود . تخمین زده می شود که ۵-۱۰٪ افراد بالای ۶۵ سال مبتلا به AD باشند ( ۲ ) بروز AD با هر دهه افزایش عمر در بزرگسالان افزایش می یابد به طوری که به ۴۰-۲۰٪ در افراد بالای ۸۵ سال می رسد . ( ۱ )

دمانس تیپ آلزایمر و دمانس های وابسته هزینه ای بالغ بر ۱۰۰ میلیارد دلار سالیانه به جامعه وارد می کنند . تخمین زده می شود که ۴ میلیون شهروند آمریکایی مبتلا به AD باشند به

طوری که به نظر می رسد زمانی که جمعیت متولدین سالهای ۱۹۶۰-۱۹۵۰ به سن ۶۰ سالگی و بالاتر برسد ، AD به بزرگترین مشکل بهداشتی جهان در سال ۲۰۴۰ تبدیل شود . ( ۲ )

مهم ترین عوامل خطر برای AD، سن و سابقه مثبت خانوادگی است . جنس زن نیز یک عامل خطر بدون توجه به طول عمر بیشتر در خانم ها است . برخی افراد مبتلا به AD ، سابقه مثبت از ضربه به سر را ذکر می کنند ولی به نظر می رسد که این امر یک عامل خطر کوچک باشد . AD در گروههای با سطح تحصیلات کم شایع تر می باشد ولی می تواند افراد با هر سطح هوشی را درگیر کند .

فاکتور های محیطی مختلف از جمله آلومینیوم ، جیوه و ویروس ها به عنوان علل AD مطرح شده اند ، ولی نقش هیچکدام در بروز بی ماری ثابت نشده است . مطالعات بسیاری پیشنهاد کرده اند ، به کاربردن ترکیبات NSAID با کاهش ریسک AD همراه است ولی این مطلب در مطالعات آینده نگر بزرگ تایید نشده است . بیماری های عروقی و به ویژه سکته مغزی به نظر می رسد که آستانه تظاهرات بالینی AD را کاهش دهند . هم چنین در بسیاری از مبتلایان به AD ، آنژیوپاتی آمیلوئید می تواند منجر به سکته ایسکمیک یا هموراژیک شود .

DM ریسک AD را افزایش می دهد . افزایش سطح هموسیستئین ، کلسترول ، فشار خون بالا ( HTN ) ، سطح سرمی ناکافی اسید فولیک ، مصرف کم میوه ها و سبزیجات و شراب قرمز در رژیم غذایی و سطح پایین ورزش همگی به عنوان عوامل خطر بالقوه برای AD مطرح شده اند . (۱) .

## تظاهرات بالینی :

تغییرات شناختی ناشی از آلزایمر ، تمایل به همراهی با یک الگوی مشخص دارد که با اختلال حافظه شروع شده و به اختلال زبان و اختلال در دید فضایی گسترش می یابد . با این حال ، حدود ۲۵٪ بیماران AD با شکایت هایی غیر از درگیری حافظه همچون اختلال در کلمه



یابی ، سازماندهی یا دشواری در هدایت مراجعه می کنند . در مراحل ابتدایی بیماری ، زوال حافظه ممکن است مشخص نباشد یا با فراموشی خفیف توصیف شود . اما به یکباره زوال حافظه فعالیت های روزمره را متاثر کرده و به زیر  $1.5\text{ SD}$  از  $\text{SD}$  نرمال وظایف حافظه می افتد و بیماری به عنوان  $\text{MCI}$  (Mild Cognitive Impairment) تعریف می شود .

تقریباً 50% افراد  $\text{MCI}$  طی ۵ سال به سمت  $\text{AD}$  پیشرفت می کنند . مشکلات شناختی با فعالیت های روزمره همچون اداره امور مالی ، شغل فرد ، رانندگی ، خرید و خانه داری تداخل می کند . برخی بیماران به مشکلات خود آگاه نیستند در حالیکه سایرین نسبت به این مسئله بینش دارند تغییرات محیط اطراف ممکن است گیج کننده بوده و بیمار ممکن است حین راه رفتن یا رانندگی دچار فراموشی شود . در مراحل متوسط  $\text{AD}$  ، بیمار قادر به کارکردن نبوده به راحتی دچار فراموشی و سرگردانی می شود و نیازمند نظارت روزانه است . تایید اجتماعی ، رفتارهای معمول و محافظه کاری های سطحی ممکن است به طور شگفت آوری سالم باقی بماند . زبان دچار اختلال می شود . ابطال نامیدن اشیاء و سپس ادراک و نهایتاً روانی کلمات دستخوش تغییر می شود . در برخی بیماران آفازی تابلوی اولیه بیماری است . دشواری دریافتن کلمات و بیان غیر مستقیم ممکن است یک مشکل در بیماران باشد . آپراکسی ایجاد شده و بیمار در انجام دستورات حرکتی دچار مشکل می شود . اختلال دید فضایی ممکن است با لباس پوشیدن بیمار ، خوردن ، حل جداول ساده و کپی کردن تصاویر هندسی تداخل کند . بیمار ممکن است قادر به انجام محاسبات ساده و اعلام زمان نباشد . در مراحل پیشرفته بیماری ، برخی افراد پر تحرک می مانند ولی بی هدف سرگردانند . اختلال در قضاوت ، دلیل آوردن و توانایی های شناختی اجتناب ناپذیر است . دیلوژن شایع بوده و معمولاً کیفیت ساده دارد . مثل دیلوژیون سرقت ، خیانت یا اختلال هویت .

تقریباً ۵٪ درصد بیماران AD مبتلا به سندرم capgras می شوند که اعتقاد دارند یک مراقب یا پرستار با یک غاصب جایگزین شده است بر خلاف DLB (Dementia of Levy Body) که سندرم capgras تظاهر اولیه آن است در AD این سندرم در مراحل دیررس بیماری ظاهر می شود . فقدان خویشتن داری و خشونت ممکن است ایجاد شده و با مثبت بودن و خودداری بیمار تداخل می کند . الگوی خواب و بیداری مستعد به هم ریختن بوده و سرگردانی شبانه منجر به اختلال در خانه داری می شود . برخی بیماران راه رفتن شافلینگ پیدا می کنند که همراه با کندی حرکت و سفتی عضلانی ژنرالیزه است . افراد AD گاهی به نظر مبتلا به پارکینسون می رسند ولی به ندرت ترمور سریع و ریتمیک و در حال استراحت پارکینسون را دارند بیماران خشک ، بی تفاوت ، بی اختیار و از کار افتاده می شوند و برای کلوهای ساده مثل خوردن ، لباس پوشیدن و توالت رفتن نیاز به کمک دارند و ممکن است رفلکس های تاندونی افزایش یافته باشند . پرش های عضلانی ( میوکلونیک جرک ) ممکن است به طور خود به خودی یا در پاسخ به تحریکات فیزیکی یا شنوایی ایجاد شود . میوکلونوس احتمال CJD (Creutzfeldt-Jakub Disease) را مطرح می کند ولی طول دوره AD خیلی طولانی تر است و ممکن است تشنج جنرالیزه اتفاق افتد . اغلب مرگ در اثر سوء تغذیه ، عفونت های ثانویه ، آمبولی ریه یا بیماری های قلبی اتفاق می افتد . طول مدت AD به طور معمول ۱۰-۸ سال است ولی مدت بیماری از ۱-۲۵ سال می تواند متغیر باشد ( ۱ )

شاه علامت دمانس اختلال حافظه است . در دمانس پیشرفته ، ابتدا حافظه کوتاه مدت درگیر می شود . بیماران در آموختن مطالب جدید مشکل دارند که با عدم توانایی بیمار در به یاد آوردن ۳ شیء بعد از ۵ دقیقه نشان داده می شود . حافظه طولانی مدت ممکن است درگیر شده و بیمار ممکن است نتواند اطلاعات شخصی مهم گذشته را به یاد آورد . سایر توانایی های شناختی شامل تفکر انتزاعی ، قضاوت ، شخصیت و زبان نیز می تواند درگیر شود . در

یک بیمار AD ، شروع بیماری بی سرو صدا است . به طوری که اعضای خانواده به سختی زمان شروع اختلال را تخمین می زنند . یک شرح حال کامل از فردی که بیماران را به خوبی می شناسد ، معاینات فیزیکی و عصبی و معاینه وضعیت ذهنی در بررسی های تشخیصی لازم هستند . تست های استاندارد شده وضعیت ذهنی از جمله Mini Mental State MMSE(Exam) در فهمیدن درجه اختلال شناختی سودمند است . در معاینه بیمار ممکن است آپراکسی ، آگنوزی یا اختلال دید فضایی داشته باشد . تغییرات رفتاری گسترده ای ممکن است در همراهی با اختلالات شناختی وجود داشته باشد که شامل بی قراری ، بی خوابی ، اضطراب و افسردگی می شود ( ۲ )

### معیار های تشخیص :

معیار های تشخیص بیماری آلزایمر در سال ۱۹۸۴ وضع شد . بیماران که واجد این معیار ها بوده و بیماری دیگری که می تواند عامل دمانس باشد نداشته باشد ( مثل هایپوتیروئیدی ، بیماری های عروقی مغز ..... ) تحت عنوان بیماری آلزایمر محتمل ( probable AD ) نامیده می شود . اگر دارای معیارهای تشخیص به همراه بیماری دیگر عامل دمانس باشد ، تشخیص آلزایمر ممکن ( possible AD ) داده می شود . موارد قطعی بیمار شامل موارد قطعی شده پس از مرگ با وجود یافته هایی مثل پلاک های حاوی پپتیدهای  $\beta$  آمیلوئید و قطعات نورون های دژنره کلافه های نوروفیبریلاری و تخریب نورون ها و سیناپس ها در مغز است . ( ۳ )

### تشخیص افتراقی :

در فرم زود رس بیماری ، سایر علل دمانس باید رد شود . این ها شامل موارد قابل درمان از جمله بیماری تیروئید ، کمبود ویتامین ، تومور مغزی ، سمیت دارویی ، عفونت های مزمن و افسردگی شدید ( دمانس کاذب ) است . مطالعات تصویر برداری عصبی ( CT و MRI ) الگوی اختصاصی منفردی را در مورد AD نشان نمیدهد و ممکن است در مراحل زودرس بیماری طبیعی باشد . با پیشرفت AD ، آتروفی منتشر کورتکس مغز ظاهر شده و MRI

آتروفی هیپوکامپ را نشان می دهد . تصویر برداری به رد سایر بیماری ها از جمله نئوپلاسم های اولیه و ثانویه ، دمانس مولتی انفا رکت ، بیماری منتشر ماده سفید مغز و Normal NPH (Pressure Hydrocephaly) کمک می کند . همچنین به افتراق AD از سایر بیماری های دژنراتیو همچون CJD یا FTD.

(Fronto Temporal Dementia) مطالعات تصویر برداری عملکردی در AD نشان دهنده کاهش خونرسانی یا متابولیسم پایین در کورتکس تمپوروفرونتال پشتی است .

EEG در AD طبیعی بوده و یا کندی غیر اختصاصی را نشان می دهد . مطالعات معمول CSF نیز طبیعی است . سطح AB آمیلوئید در CSF کاهش یافته ، در حالیکه سطح پروتئین Tau افزایش یافته است با این وجود هم پوشانی قابل توجه در این سطح با افراد سالم جمعیت ، موفقیت این اندازه گیری ها را در تشخیص بیماری محدود می کند .

زوال آهسته پیشرونده در حافظه و جهت یابی ، بررسی های آزمایشگاهی طبیعی و مشاهده آتروفی منتشر یا پشتی در کورتکس مغز و هیپوکامپ بسیار به نفع AD است . تشخیص بالینی بیماری که بعد از بررسی های دقیق حاصل شود ، در ۹۰٪ موارد با اتوپسی تایید می شود و موارد اشتباه شامل سایر علل دمانس ، تلفیق AD با پاتولوژی های عروقی یا DLB است .

کلید های بالینی ساده به تشخیص های افتراقی AD کمک می کنند . اختلال گیت زودرس و بارز به همراه صرفاً از بین رفتن حافظه ، نشانه دمانس عروقی یا به طور نادر NPH است ترمور در حال استراحت به همراه حالت خمیده ، برادی کینزی و صورت ماسک مانند نشانه PD (بیماری پارکینسون) است . تظاهرات اولیه پارکینسون ، هالوسیناسیون بینایی و دیلوژن ، اختلال هویت یا اختلال در خواب REM نشان دهنده DLB است . الکلیسم مزمن ذهن را به سمت کمبود ویتامین راهنمایی می کند . فقدان حس موقعیت و ارتعاش به همراه پاسخ مثبت

بابنسکی نشانه کمبود ویتامین B12 است . شروع زودرس تشنج نشانه نئوپلاسم مغزی اولیه یا متاستاتیک است

هیستوری قبلی افسردگی ، نشانه پسودوتومور مغزی بوده و هیستوری درمان بخاطر بی خوابی ، اضطراب اختلالات روانپزشکی یا صرع ، مسمومیت مزمن دارویی را مطرح می کند پیشرفت سریع علائم طی چند هفته یا ماه به همراه ریجیدیتی و میوکلونوس نشانه CJD است .

تغییرات رفتاری به همراه حافظه سالم آتروفی لوبار در تصویر برداری مغز، برای FTD تیپیک است . سابقه مثبت خانوادگی از دمانس مطرح کنند . فرم فامیلی AD یا یکی دیگر اختلالات ژنتیکی همراه با دمانس مثل بیماری هانتینگتون ( HD ) ، FTD، فرم فامیلی بیماری پرایون یا فرم های نادر در آتاکسی حسی است . (۱)

#### پاتولوژی :

در اتوپسی شدیدترین پاتولوژی معمولاً در هیپوکامپ ، کورتکس تمپورال و هسته های قاعده ای میرنت (سپتوم طرفی) وجود دارد . مهمترین یافت میکروسکوپی ، پلاک های نوروتیک پیری و کلافه های نوروفیبریلاری است . این ضایعات در تعداد اندک طی پیر شدن طبیعی مغز تجمع می یابد ، در حالی که در AD به تعداد زیادی وجود دارد . مدارک زیادی وجود دارد که پیشنهاد می کند فیبریل های آمیلوئید قابل حل که الیگومر نام دارند منجر به بد عملکردن

سلول ها شده و ممکن است اولین آسیب بیوشیمیایی در AD باشند . مولکول های  $A\beta_{42}$  ممکن است سمی ترین فرم این پروتئین ها باشند . تجمع الیگومر ها منجر به تشکیل پلاک های نوروتیک می شود . پلاک های نوروتیک دارای یک حفره مرکزی بوده که حاوی آمیلوئید AB ، پرتئوگلیکان ،  $APO\epsilon 4$  و  $\alpha_1$  آنتی کیموتریپسین و سایر پروتئین هاست .  $A\beta$  آمیلوئید پروتئین حاوی 39-42 اسید آمینه بوده که از یک پروتئین خلال غشایی بزرگتر به نام APP ( آمیلوئید پرکورسپرروتئین ) بعد از شکسته شدن توسط سیکرتاز  $\beta$  و  $\gamma$  ایجاد می شود .

عملکرد طبیعی آمیلوئید A $\beta$  ناشناخته است . APP فعالیت های نوروتروف و محافظ نوروں دارد . مرکز پلاک ها با قطعات نوروں های دژنره ، میکروگلیا و ماکروفاژ ها پوشیده شده است . تجمع A $\beta$  آمیلوئید در آرتریول های مغزی به عنوان آنژیوپاتی آمیلوئید نامیده می شود .

کلافه های نوروفیبریلاری ، نوروفیلامنت های پیچ خورده و قابل رنگ آمیزی با نقره ، در سیتوپلاسم نوروں ها هستند که باعث تولید پروتئین بد فسر یله شده tau شده که به شکل فیلامان های مارپیچی جفت شده زیر میکروسکوپ الکترونی دیده می شود .

توانایی پروتئین tau در اتصال به سگمان های میکروتوبول با شناسایی گروههای فسفات متصل به آن به طور نسبی مشخص شده است .

افزایش فسر یلاسیون پروتئین tau با این پروسه طبیعی تداخل می کند و در نهایت همراهی AD با DLB و پاتولوژی های عروقی بسیار دیده می شود . از لحاظ بیوشیمیایی ، AD با کاهش در سطح پروتئین های مختلف و نوروترانسمیتر های کورتکس مغزی به ویژه استیل کولین و آنزیم سنتتیک آن کولین استراز در رسپتور های کولینرژیک همراه است . کاهش استیل کولین ممکن است مربوطه به دژنراسیون نوروں های کولینرژیک در هسته های قاعده گی میرنت باشد که به مناطق متعددی از کورتکس گسترش می یابد . هم چنین کاهش در سطوح نواری نفیرین در هسته های ساقه مغز همچون لوکوس سرولئوس وجود دارد . ( ۱ )

ملاحظات ژنتیکی :

چندین فاکتور ژنتیکی نقش های مهمی در پاتوژنز حداقل برخی بیماران AD دارند . یکی از آنها ژن APP است که بر روی کروموزوم 21 قرار دارد . بزرگسالان با تریزومی 21 ( سندرم داون ) به طور مداوم علایم پاتولوژیک تیپیک AD را چنانچه تا سن 40 سالگی و بیشتر عمر کنند ، نشان می دهند . در برخی یک دمانس پیشرفته بر روی عقب ماندگی ذهنی پایه سوار می شود . APP یک پروتئین تمام غشایی است که به واحد های کوچکتر شامل

آمیلوئید A $\beta$  تبدیل می شود که در پلاک های نوروتئیک قرار می گیرند . پپتید A $\beta$  از شکسته شدن APP توسط  $\beta$  و  $\gamma$  استراز ایجاد می شود . تصور می شود مقادیر بیش از اندازه ژن APP بر روی کروموزوم 21 ، علت آغاز کننده AD در افراد بزرگسال مبتلا به سندرم داون باشد که باعث پیدایش مقادیر بیش از اندازه آمیلوئید در مغز آنها می شود.

مشخص شده که در خانواده های محدودی که AD با شروع زودرس (FAD) دارند ، موتاسیون های زیادی با FAD منجر به کشف دو ژن دیگر AD شد که پرسینلین نامیده شدند . پرسینلین (PS-1) بر روی کروموزوم 14 قرار داشته و پروتئینی را کد می کند که S182 نام دارد . موتاسیون در این ژن باعث شروع AD زودرس ( یعنی AD قبل از سن 60 سالگی و اغلب قبل از سن 50 سالگی) به طریق اتوزومال غالب و با نفوذ بالا می شود . بیش از ۱۰۰ موتاسیون مختلف ژن PS-1 در خانواده های با پیشینه نژادی گسترده یافت شده است . پرسینلین 2 (PS-2) بر روی کروموزوم ۱ قرار داشته و پروتئینی را کد می کند که STM<sub>2</sub> نام دارد .

موتاسیون در ژن PS-2 برای اولین بار در یک گروه از خانواده های آمریکایی با پیشینه نژادی volga Germa یافت شد . موتاسیون ps-1 بسیار شایع تر از ps-2 است .

دوژن ps-1 و ps-2 بسیار هومولوگ بوده و پروتئین های مشابهی را کد می کنند که ابتدا تصور می شود ۷ domain خلال غشایی دارند، ولی مطالعات بعدی پیشنهاد دهنده 8 domam با 9 منطقه زیر غشایی بود . هر دوی S182 و STM پروتئین های ن ورون سیتوپلاسمی هستند که به طور گسترده ای از طریق سیستم عصبی بیان می شوند . آنها شبیه یک پروتئین داخلی سلولی به نام sel.12 هستند که در نماتور coenorhobditis eregans یافت شده است . بیماران با موتاسیون در این ژن ها سطوح پلاسمایی بالایی از آمیلوئید AB42 دارند و موتاسین ها PS-1 در کشت سلولی ، باعث تولید افزایش یافته

آمیلوئید Aβ42 در لایه داخلی شریان (مدیا) می شود. شواهدی وجود دارد که PS-1 در شکسته شدن APP در محل گاماسکرتاز نقش داشته و موتاسیون در هر یک از ژن های (APP یا PS-1) ممکن است باعث اختلال در این عملکرد شود. موتاسیون در PS-1 شایع ترین علت FAD زودرس شناخته می شود که شاید در 40-70٪ این سندرم های نادر وابسته نقش داشته باشد.

موتاسیون در PS-1 تعامل به ایجاد AD با سن بروز زودتر (با متوسط سن 45 سال) و با پیشرفت سریع تر و کوتاه تر (متوسط طول دوره 6-7 سال) سند به بیماری ایجاد شده توسط موتاسیون در PS-2 (با متوسط بروز 53 سال و طول مدت 11 سال) دارد.

برخی حاملین موتاسیون های غ شایع PS-2، شروع دمانس بعد از سن 70 سالگی داشته اند. به طور نادر، موتاسیون در پرسنیلین ها موارد اسپورادیک و دیر رس و و شایع تر AD در جمعیت عمومی را باعث می شود. تست های خونی DNA مولکولی درباره این موتاسیون های ناشایع هم اکنون امکان پذیر بود و آنالیز موتاسیون PS-1 در دسترس است. به نظر می رسد.. این تست ها، تنها در موارد فامیلیان زودرس AD مثبت باشند. هر گونه تست در مورد افراد بدون علامت در ریسک باید در قالب مشاوره ژنتیک باشد. یک کشف مهم، نقش ژن APOε4 واقع بر کروموزوم 19 در پاتوژنر موارد فامیلیان دیر رس و فرم های اسپورادیک AD بود. APOε4 در انتقال کلسترول نقش داشته و سه آلل دارد: 2 و 3 و 4. آلل آپوε4 ارتباطی قوی با AD در جمعیت عمومی دارد.

که شامل موارد اسپوراتیک و فامیلیال دیر رس نیز می شود. تقریباً 24 تا 30 درصد جمعیت قفقازی، حداقل یک آلل ε4 دارند (شیوع آلل 12-15٪ است) و تقریباً 2٪ برای ε4/ε4 هوموزیگوت هستند. تقریباً 40-65٪ بیماران AD حداقل یک آلل ε4 دارند که یک تفاوت بسیار واضح نسبت به گروه کنترل می باشد از طرف دیگر بعضی افراد مبتلا به AD هیچ آلل 4



$\epsilon 4$  ندارد و در مقابل افرادی با  $\epsilon 4$  وجود دارد که هرگز AD نمی گیرند بنابراین  $\epsilon 4$  علت نه لازم و نه کافی برای بروز AD است .

اما با همه این وجود روشن است که آلل های  $\epsilon 4$  APO به ویژه در حالت هوموزیگوت  $4/4$  ، یک عامل خطر مهم برای AD است و به نظر می رسد که به عنوان یک تعدیل کننده وابسته به دوز در مورد سن شروع بیماری عمل می کند . به طوری که بین حالت هوموزیگوت  $4/4$   $\epsilon$  و شروع زود رس بیماری همراهی وجود دارد . این مشخص نیست که چگونه  $\epsilon 4$  APO به عنوان یک ریسک فاکتور تعدیل کننده سن بروز بیماری ، عمل می کند ولی این امکان وجود دارد که از طریق کلیرانس آمیلوئید عمل کند  $\epsilon 4$  APO در پلاک آمیلوئیدی نوروتیک در AD بیان شده و ممکن است در تشکیل کلافه های نوروفیبریلاریک نیز نقش داشته باشد زیرا به پروتئین tau نیز باند می شود .

در محیط کشت نورون های شاخه پشتی دیده شده  $\epsilon 4$  APO رشد نورون ها را کم کرده و ممکن است در پاسخ مغز به آسیب نقش زیان آور داشته باشد .

شواهدی وجود دارد که آللهای  $\epsilon 4$  ممکن است محافظ باشد ولی این موضوع نیاز به روشن شدن بیشتر دارد استفاده از تست  $\epsilon 4$  APO در تشخیص AD کنتراورسی است و در افراد نورمال به عنوان یک تست پیشگویی کننده اندیکاسیون ندارد چون ارزش اخباری آن نامشخص بوده و ممکن است که افراد با آلل  $\epsilon 4$  هیچگاه دمانس نشان ندهند . با این حال برخی افراد با آللهای  $\epsilon 4$  هتروزیگوت و هموزیگوت که از نظر شناختی نورمال بودن ، توسط PET شناسایی شده اند که سرعت متابولیسم کورتکس مغز در آنها کاهش یافته بود که مطرح کننده امکان ابنورمالیته ها غیر بالینی مرتبط با مراحل اولیه AD است . در مبتلایان به دمانس که کرایتریاهای AD را دارند ، یافتن یک آلل  $\epsilon 4$  ، قابل اعتماد بودن تشخیص را افزایش می دهد . با وجود این عدم وجود یک آلل  $\epsilon 4$  ، تشخیص AD را رد نمی کند همه افراد با دمانس

از جمله افراد با یک آلل  $\epsilon 4$  ، نیازمند بررسی در مورد ع لل برگشت پذیر اختلال شناختی هستند . با وجود تمام این موارد  $\epsilon 4$  به عنوان مهم ترین و یگانه مارکر بیولوژیک مرتبط با ریسک AD باقی مانده و مطالعات بر روی نقش عملکردی و مفید بودن آن در تشخیص بیماریها به سرعت ادامه دارد و ارتباط آن با سایر بیماری های دمانسی باید کاملاً بررسی شود . آلل  $\epsilon 4$  با FTD ، DLB یا CJD ارتباط ندارند ژن های دیگری نیز به نظر می رسد در AD نقش داشته باشند ، ولی هیچکدام تاکنون به درستی شناسایی نشده اند ( ۱ )

## درمان :

اداره بیماران AD بسیار مورد بحث و چالش بوده و درمان قطعی برای بیماری در حال حاضر وجود ندارد . فوکوس های اولیه بر روی بهبودی طولانی مدت مشکلات نورولوژیک و رفتاری همراه است . گزارشات بیمار ، اعضای خانواده و سایر مراقبین جهت اداره موفق بیماری لازم است . در مراحل اولیه AD یادآوری ها و کمک کننده های حافظه از جمله دفترچه های یادداشت و یادآوری های روزانه کمک کننده است . مطالعات بالینی نشان داده که افراد خانواده باید بر فعالیت های خوشایند تاکید کرد و آشپزخانه ، حمام و اتاق خواب باید ایمن نگه داشته شود . حتی لازم است بیمار از رانندگی باز داشته شود . از بین رفتن وابستگی ها و تغییرات محیط اطراف ممکن است باعث بر تر شدن سردرگمی بیمار ، بی قراری و عصبانیت شود . مشارکت بیمار و اطمینان دادن های مکرر ضروری است .

دونپزیل ، ریواستیگمین ، گالا نتامین ، ممانتین ، و تاکرین داروهای هستند که تاکنون توسط FDA برای درمان AD تایید شده اند به علت سمیت کبدی ، تاکرین امروزه استفاده نمی شود . اثر فارماکولوژیک دونپزیل ، ریواستیگمین و گالا نتامین ، با مهار کولین استراز و در نتیجه

افزایش سطوح مغزی استیل کولین است . به نظر می رسد که ممانتین با بلوک کانال های بیش از حد تحریک شده NMDA ( N- Methyl-D-aspartate ) عمل کند .

مطالعات دوسوکور ، کنترل شده با پلاسبو و مقطعی در مورد مهار کننده های کولین استراز و ممانتین نشان داده اند که این ها عملکرد بیماران را بهبود بخشیده و سرعت کاهش درجه شناختی بیمار را طی یک دوره سه ساله کم کرده است . بیماران تحت درمان با ترکیبات آنتی کولین استراز نمره MMSE خود را نزدیک به یک سال در یک حد ثابت حفظ کرده اند در حالیکه بیماران درمان شده با پلاسبو در همان دوره زمانی 2-3 نمره افت را نشان داده اند . ممانتین در ترکیب با مهار کننده های کولین استراز یا به تنهایی استفاده شده و به نظر می رسد که اختلالات شناختی در بیماران با AD متوسط تا شدید را کم می کند اما برای AD خفیف تایید شده است . این ترکیبات تنها اثر بخشی متوسطی در درمان AD داشته و در مراحل دیر رس کمترین سودمندی را دارند .

همه مهار کننده های کولین استراز به راحتی تجربه شده و عوارض عمده آنها شامل علایم گوارشی ( تهوع - اسهال - کرامپ ) اختلال خواب به همراه کابوس و برادی کاردی ( معمولاً خوش خیم ) و گاهی کرامپ عضلانی است .

با توجه به یک مطالعه مشاهده ای آینده نگر استفاده از درمان جایگزینی استروژن در 50٪ موارد علیه AD در خانم ها اثر حفاظتی داشته باشد . این مطالعه نتایج دو مطالعه مورد شاهدی قبلی را تایید می کند . متأسفانه یک مطالعه آینده نگر با کنترل پلاسبو در مورد درمان هم زمان استروژن و پروژسترون در خانم های یا ئسه بدون علامت ، به جای کاهش ، افزایش در شیوع دمانس را نشان می دهد . این مطالعه استفاده از درمان هورمونی برای جلوگیری از دمانس را با ناامیدی همراه کرده است .

علاوه بر این هیچ منفعتی در درمان AD با استروژن مشاهده نشده است .

در افراد با AD متوسط ، یک مطالعه آینده نگر در مورد مصرف آنتی اکسیدان ه ای selgiline و  $\alpha$  توکوفرول (ViTE) یا هر دو انجام شد که نشان داد آنتی اکسیدانت ها پیشرفت به سمت مرگ را آهسته می کنند . چون Vit E پتانسیل کمتری برای سمیت نسبت selGiline داشته و ارزان تر می باشد ، دوز استفاده شده از آن در این مطالعه ۱۰۰۰ IU دوبار در روز بود که در تعدادی از افراد با AD پیشنهاد شد . با این حال اثرات سودمند VITE کنترراورسی باقی مانده و اغلب مطالعه کنندگان به طور طولانی آنرا تجویز نمی کنند ، چون عوارض قلبی عروقی بالقوه دارد

یک مطالعه دوسوکور ، راندوم شده و با کنترل پلاسبو در مورد تاثیر عصاره Ginkgo Bilbo پیشرفت هایی را در زمینه عملکرد شناختی افراد AD و دمانس عروقی نشان داده است . این مطالعه نیازمند تایید های بیشتر قبل از استفاده از Ginkgo biloba در دمانس است .

واکسیناسیون علیه AB42 تاثیرات زیادی را در موش های مدل AD داشته است و در حذف آمیلوئید از مغز و جلوگیری از تجمع بیشتر آمیلوئید کمک کننده بوده است . با این حال در مطالعات انسان این روش به عوارض مخاطره آمیز از جمله مننژوانسفالیت منجر شده است . تعدیل واکسن و استفاده از ایمنی غیر فعال با استفاده از AB های مونوکلونال ، در حال حاضر در فاز 3 مطالعات و در حال بررسی است . روش تجربی دیگری در درمان AD ، استفاده از مهار کننده های سکر تاز B و Y است که باعث مهار تولید AB42 می شود .

مطالعات گذشته نگر بسیاری پیشنهاد کرده اند که NSAID ها و استاتین ها (مهارکننده های HMG COA رودکتاز ) ممکن است اثرات محافظی بر دمانس داشته باشد و مطالعات آینده نگر کنترل شده در حال انجام است و به طور مشابه مطالعات آینده نگر با هدف کاهش سطح سیستمین سرم در حال انجام بوده که پیشنهاد دهنده ارتباط بین سطوح بالای هموسیستین و پیشرفت دمانس است . در نهایت اینکه ، شواهدی قوی در حال حاضر در مورد ارتباط بین

DM و AD وجود ندارد و مطالعات تنظیم کننده انسولین در حال انجام است . افسردگی خفیف تا متوسط در مراحل اولیه AD شایع بوده و به ضد افسردگی ها یا مهارکننده های کولین استراز پاسخ می دهد . از SSRI ها به طور شایع بعلت عوارض آنتی کولینرژیکی آنها استفاده می شود . تشنج ژنرالیزه ، باید با ضد تشنج های مناسب مثل فنی توئین یا کاربا مازپین درمان می شود.

بی قراری، بی خوابی و توهم از تظاهرات ناراحت کننده برخی بیماران AD بوده و این رفتار می تواند به نگهداری بیمار در خانه های نگهداری سالمندان و .... منجر شود .نسل های جدید تر آنتی بیوتیک های آتپیک همچون ریسپریدون ، الانزپین و quetiapine در دوزهای کم برای درمان این علایم عصبی روانپزشکی استفاده می شود . مطالعات کنترل شده اندک موجود که به مقایسه داروها در مقابل مداخلات رفتاری در درمان بی قراری بیماران پرداخته ، مطرح کننده سودمندی کم داروها همراه با عوارض جانبی قابل توجه بر روی خواب و گیت بیماران و همچنین عوارض قلبی –

عروقی است . همه آنتی سایکوتیک ها دارای یک جعبه سیاه هشدار دهنده هستند و باید با احتیاط مصرف شوند ( ۱ )

وقتی رفتار های غیر عادی در فرد ایجاد می شود ، ب یما ر باید ابتدا با روش های غ دارویی اداره شود ( به علت عوارض جانبی درمان های دارویی ) . مداخلات غ دارویی وسیعی جهت درمان اختلالات رفتاری AD به ویژه در خانه های مراقبت بیماران مورد مداخله قرار گرفته است . این مداخلات شامل : موسیقی ، نمایش فیلم های ویدیویی اعضای خانواده ، نوار صداهای ضبط شده

داروهای تحت بررسی برای درمان دمانس تیپ آلزایمر (2)
مهار کننده ها کولینرژیک تاکرین ، دونپزیل ، متریفونات ، گالانتامین ، ریواستیگمین ، اپتاستیگمین ، فیزوستیگمین پیوسته رهش
آگونیست های کولنیرژیک زانوملین ، میلاملین
آنتی اکسیدانت ها : VITE
هورمون ها : استروژن کونژوگه
سایر داروها : NSAID ، ginkgo

برخی داروهای مورد استفاده در درمان اختلالات رفتاری همراه با دمانس (2)
آنتی سایکوتیک ها : هالوپریدول ، تیوریدازین ، ریسپریدون ، الانزپین ، QUETIAPIN
ضد تشنج ها : کاربامازپین ، سدیم والپروات
ضد افسردگی ها : فلوکستین ، سترالین ، پاروکستین ، ترازودون
ضد اضطراب ها : بوسپیرون ، لورازپام ، کلونازپام
داروهای ضدپاریکینسون : سلژیلین
B آنتاگونیست ها : پروپرانولول ، پیندولول

مراقبین ، پیاده روی و ورزش های ملایم و تحریک های حسی است . توجه کمی به درمان های غیر دارویی در بیماران در جامعه صورت می گیرد و مطالعات کنترل شده و راندوم شده کمی در مورد اختلالات رفتاری بیماران AD انجام شده ( ۴ ) با این حال یک درمان غیر دارویی روزانه مناسب و کاملاً تاثیر گذار بر رفتاری بیماران اغلب وجود نداشته و همیشه نیاز به درمان های دارویی موثر وجود دارد .

#### پروگنوز :

پیش آگهی احتمالی بد است . بیماری اغلب پیشرفت کرده و ناتوانی عمومی شایع است . مرگ به طور طبیعی طی ۱۵ سال اتفاق افتاده که اغلب به علت عفونت یا اشکال در یکی از ارگان های بدن است .

#### عوارض :

از بین رفتن توانایی فعالیت یا مراقبت از خود

زخم بستر، خشکی عضلانی، عفونت (UTI، پنومونی،...) و سایر عوارض ناشی از بی تحرکی

افتادن و شکستگی های استخوانی

سوء تغذیه و کم آبی

از کار افتادن ارگان های مختلف بدن

رفتار های آسیب رسان به خود و سایرین

مورد آزار قرار گرفتن توسط مراقبین

عوارض دارو ها (۵)

## توپیرامات:

یک مونو ساکارید استخلاف شده می باشد که از نظر ساختمانی با همه داروهای ضد صرع متفاوت است.

مکانیسم عمل: توپیرامات مانند فنی توئین و کاربامازپین تحریک مکرر نورون های کشت داده شده نخاع را مسدود می کند . بنابراین مکانیسم عمل آن احتمالا به مسدود کردن کانال های وابسته به ولتاژ سدیم مربوط می شود و همچنین به نظر می رسد توپیرامات اثر مهارى GABA را تقویت می کند و این کار را با اثر بر محل متفاوت از محل اثر بنزو دیازپین ها یا باربیتورات ها انجام می دهد . توپیرامات همچنین اثر تحریکی کینات برگیرنده های AMPA را تضعیف می کند . احتمال دارد که هر سه عملکرد فوق در اثر ضد تشنجی توپیرامات سهیم باشد .

## کاربرد بالینی:

آزمون های بالینی وجود رابطه دوز - پاسخ را آشکار ساختند و آزمون های تک درمانی ( که از یک پلاسبو استفاده کردند ) نشان دادند که این دارو بر حملات تشنجی ناقص و تونیک -



کلونیک عمومی موثر است . برخی شواهد نشان می دهند که این دارو طیف اثر گسترده ای دارد و می تواند در سندرم Lennox-Gestaut ، سندرم west و حتی تشنجات اساسی نیز مفید باشد . دوزها نوعاً در محدوده 200-600MG در روز بوده و عده کمی از بیماران دوزهای بیش از 1000MG را تحمل کرده اند و اکثر پزشکان با دوز کم 50 MG/d شروع کرده و آهسته دوز را افزایش می دهند تا از اثرات جانبی دارو جلوگیری شود .

اگر چه هیچ واکنش ایدیوسینکراتیک مشاهده نشده ، عوارض جانبی وابسته به دوز بیشتر در ۴ هفته اول اتفاق می افتد و عبارتند از :

خواب آلودگی ، خستگی ، سرگیجه ، اختلالات شناختی ، پاراستزی ، عصبانیت ، گیجی . سنگ ادراری نیز گزارش شده است . میوپی و گلوکوم حاد ممکن است به قطع فوری دارو نیاز داشته باشد . علیرغم این فهرست طولانی ، میزان قطع درمان ظاهراً فقط ۱۵٪ است . توپیرامات در مدل های حیوانی ترانوژن است اما در انسان تعداد بسیار اندکی حاملگی هم زم ان با مصرف توپیرامات اتفاق افتاده و در این میان هیچ ناهنجاری جنینی مشاهده نشده است . (4).

عوارض جانبی شناختی / عصبی - روانپزشکی :

عوارض جانبی مصرف توپیرامات مربوط به سیستم عصبی مرکزی بوده و در جمعیت مبتلا به صرع بررسی شده است .

در بزرگسالان شایع ترین این عوارض می تواند در سه گروه کلی طبقه بندی شود :

۱- اختلالات وابسته به شناخت ( مثل : گیجی و کندی سایکوموتور ، اشکال در تمرکز و توجه ، اشکال در حافظه ، سخن گفتن یا مشکلات زبان و دشواری نستی در کلمه یابی ) .

۲- اختلالات رفتاری / روانپزشکی . مثل : افسردگی یا اختلالات خلق .

۳- خستگی یا خواب آلودگی

## - اختلالات وابسته به شناخت :

اکثر عوارض جانبی وابسته به شناخت از نظر شدت خفیف تا متوسط هستند . بالا بردن سریع دوز دارو و دوز شروع کننده بالاتر، با شیوع بیشتر این عوارض همراه است . برخی از این عوارض منجر به قطع درمان می شود . در یک مطالعه کنترل شده بر روی صرع ( با افزایش سریع دوز دارو مثل ( افزایش  $100-200\text{mg/day}$  هفتگی )، میزان بیمارانی که یکی یا بیشتر از عوارض جانبی وابسته به شناخته را نشان دادند ،  $42\%$  در دوز  $200\text{mg/day}$ ،  $41\%$  در دوز  $400\text{mg/day}$ ،  $52\%$  در روز  $600\text{mg/day}$ ،  $56\%$  در دوز  $1000\text{mg/day}$  و  $800$  و  $14\%$  در مورد پلاسبو بود .

این عوارض ناخواسته با شیوع یکسان در زمان تیتراسیون یا در فاز نگهدارنده آغاز می شوند ، گرچه برخی عوارض طی تیتراسیون آغاز شده و در فاز نگهدارنده ادامه می یابد .

## - اختلالات / روانپزشکی :

این اختلالات مثل افسردگی یا اختلال خلق در افراد مبتلا به صرع وابسته به دوز هستند.

## خستگی / خواب آلودگی:

شایع ترین عوارض جانبی هستند که طی مطالعات بالینی بر روی درمان کمکی صرع توسط توپیرامات گزارش شده اند . در جمعیت مبتلا به صرع ، شیوع خواب آلودگی در دوزهای  $200\text{mg/day}$  و  $1000\text{mg/day}$  تفاوتی ندارد اما شیوع خستگی وابسته به دوز بوده و در دوزهای بالای  $400\text{mg}$  افزایش می یابد. عوارض غیر اختصاصی دیگر مربوط به CNS همچون سرگیجه و آتاکسی، به طور شایع در جمعیت مبتلا به صرع و تحت درمان با توپیرامات مورد مطالعه قرار گرفته است. (۷)

## فارماکوکینتیک :

توپیرامات به سرعت ( تقریباً ۲ ساعت ) جذب می شود و فراهمی زیستی آن 80% است . غذا هیچ تاثیر بر جذب ندارد اتصال به پروتئین پلاسما بسیار کم ( ۱۵٪ ) است میزان متابولیسم آن کم تا متوسط ( 50%- 85 ) بوده و هیچ متابولیت فعالی ندارد . این دارو عمدتاً بدون تغییر از ادرار دفع می شود . نیمه عمر آن حدود 20-30 ساعت است . اگر چه در صورت نارسایی کلیوی و اختلال کبدی ، سطح دارو در خون افزایش می یابد ، هیچگونه تاثیر سن یا جنس ، خود القایی و مهار متابولیسم وجود ندارد . کینتیک آن خطی است . تداخل دارویی وجود داشته و می تواند پیچیده باشد ، اما اثر اصلی بر سطح توپیرامات است تا سطوح دیگر داروهای ضد صرع . در حضور توپیرامات ممکن است اثر قرص های ضد بارداری خوراکی کاهش یابد و دوز های بیشتری از استروژن مورد نیاز باشد . ( ۶ )

## تداخلات دارویی :

توپیرامات اثر مهاری بر سیتوکرم p4502C نشان داده است .

## تداخلات داروهای ضد صرع (AED) با توپیرامات

تجویز هم زمان AED	غلظت AED	غلظت توپیرامات
فنی توئین	NC یا 25% افزایش	48% کاهش
کاربامازپین ( CBZ )	NC	40% کاهش
CBZ اپوکساید 2	NC	NE
اسیدوالپروئیک	11% کاهش	14% کاهش
فنوباربیتال	NC	NE
پریمیدون	NC	NE

1-در برخی از بیماران غلظت پلاسمایی 25% افزایش می یابد ، عموماً در آنهایی که روزانه

۲ بار فنی توئین دریافت می کنند.

۲- تجویز نمی شود اما متابولیست فعال کاربامازپین است

$Nc = > 10\%$  تغییر در غلظت پلاسمایی

$NE =$  افزایش نیافته

### تداخلات دارویی توپیرامات :

داروی تداخل دهنده	داروی هدف	توضیحات
توپیرامات	الکل ، دپرسورهای CNS : افزایش داروی هدف	بعلت خطر بروز دپرسیون CNS و همچنین سایر عوارض شناختی یا نوروسایکو تیک ، توپیرامات را با احتیاط مصرف کنید .
توپیرامات	مهار کننده های کربنیک انهیدراز : افزایش داروی هدف	مصرف همزمان ممکن است خطر تشکیل سنگ کیلویی را افزایش دهد و باید اجتناب شود
توپیرامات	قرص ضد بارداری خوراکی : کاهش داروی هدف	ممکن است اثر قرص ضد بارداری خوراکی کاهش یابد
توپیرامات	دیگوکسین کاهش / داروی هدف	ACU دیگوکسین سرم تا 12% کاهش می یابد . این امر به طور کلینیکی ثابت نشده است .

### تداخلات آزمایشگاهی :

این تداخلات عبارتند از : افزایش AST ، ALT ، آلکالین فسفاتاز ، کراتینین ، هیپوکلسمی ، هیپوکالمی ، هالیپیدمی ، اسیدوز ، هایپر گلیسمی ، هایپر کلرمی

### مصرف در بارداری و شیر دهی :

از نظر مصرف در حاملگی در گروه C است . اطلاعاتی در مورد مصرف توپیرامات در بارداری در دسترس نیست . اثر توپیرامات بر زایمان مشخص نیست . بی خطر و موثر بودن مصرف در کودکان ثابت نشده است . ترشح دارو در شیر مشخص نیست .

## 2-1- بیان مسئله :

بیماری آلزایمر در سال های اخیر به علت رشد سریع تعداد افراد مسن مبتلا ، بسیار مورد توجه قرار گرفته است ( ۲ ) به طوری که به نظر می رسد زمانی که جمعیت متولدین 1960 1950 - میلادی به سن ۶۰ سالگی و بالاتر برسد ، آلزایمر به بزرگترین مشکل بهداشتی جهان در سال ۲۰۴۰ تبدیل شود ( ۲ ) از طرفی بی قراری یک علامت شایع و آزار دهنده در مبتلایان به آلزایمر است ( ۹ ) که متأسفانه تاکنون هیچ داروی مورد تایید FDA برای کنترل این علائم وجود ندارد . در میان داروهای مورد استفاده موجود در درمان علائم عصبی روانی ، داروهای ضد سایکوز به علت Safety concerns شامل عوارض عروقی مغز و مرگ و میر counter balanced شده اند . مهار کننده های کولین استراز و ممانتین اثرات متوسطی بر علائم بیماران با بیماری خفیف تا متوسط داشته و اطلاعات بیشتری در مورد تاثیر داروهای ضد افسردگی در درمان بی قراری و خشونت بیماران مبتلا به آلزایمر نیاز است . بنزودیازپین ها فقط باید در دوره ای کوتاه استفاده شوند ؛ دیازپام گرچه به نظر موثر می رسد ولی عوارض جانبی و تداخلات فراوانی دارویی استفاده از آنرا محدود کرده است . بنابراین گرچه مطالعات متعددی در مورد درمان دارویی علائم عصبی - روانی در بیماران آلزایمر وجود دارد ، به درمان های موثر و ایمن تری به طور اورژانس نیاز است ( ۱۰ ) . به علت ایمن نبودن بنزودیازپین ها و داروهای ضد جنون و .... در افراد پیر ، داروهای ضد تشنج به عنوان داروهای جایگزین مورد توجه قرار گرفته اند . (۱۱)

نسل قدیم تر داروهای ضد تشنج چندین اثر نامطلوب مثل سرعت پاسخ دهی کمتر از حد انتظار ، عوارض جانبی بارز ، تداخلات دارویی متعدد و اندکس درمانی باریک دارند . به همین جهت داروهای ضد تشنج جدید در دهه اخیر برای جبران برخی از این مشکلات ، معرفی شد که قابلیت پذیرش بیشتر توسط بیمار ، تداخلات دارویی کم تر و خاصیت برانگیختن یا مهار آنزیمی کمتر دارند ( ۱۲ )

توپیرامات یکی از این داروهای ضد تشنج جدید است که اخیراً در درمان بیماری های روانپزشکی مورد استفاده قرار گرفته است ( ۱۳ ) توپیرامات می تواند یک داروی مناسب در کنترل بی قواری در سایکوز باشد . به مطالعات دوسوکور و کنترل شده با پلاسبو برای بررسی بیشتر در مورد این اثر فارماکولوژیک توپیرامات نیاز است (۱۳)

از طرفی داروهای ضد صرع به طور کلی ، حتی داروهای جدید تر این گروه ، می تواند توانایی های شناختی بیماران را متاثر کند . ( ۱۴ ) اختلالات شناختی در بیماران تحت درمان با توپیرامات نیز شایع بوده و به طور شایع منجر به قطع درمان می شود ( ۱۵ ) به طوری که بیشترین عوارض شناختی غیر قابل تحمل به طور معنی داری در درمان با توپیرامات نسبت به سایر داروهای ضد تشنج دیده می شود ( ۱۷ ) اما با وجود اینکه توپیرامات می تواند منجر به اختلالات شناختی معنی داری شود و هم چنان داروی مهمی که باید در درمان بی قراری مورد توجه قرار گیرد . ( ۱۹ )

### 3-1- اهداف و فرضیات :

#### اهداف اصلی طرح :

بررسی میزان اختلال شناختی و ادراکی ناشی از توپیرامات در درمان بی قراری مبتلایان به دمانس تیپ آلزایمر

#### فرضیات طرح :

توپیرامات بادوز پایین بر توانایی های شناختی بیماران مبتلا به آلزایمر اثر سوء ندارد.